

ru2084222/pn

L1 ANSWER 1 OF 1 WPINDEX COPYRIGHT 2004 THOMSON DERWENT on STN
ACCESSION NUMBER: 1992-152514 [19] WPINDEX
TITLE: Emulsion or soln. compsn. in organic solvent contg. tri
cyclic cpd. - having immunosuppressive activity, useful
for treating e.g. inflammatory and allergic diseases.
DERWENT CLASS: B02
INVENTOR(S): ASAKURA, S; FUKAE, M; KIYOTA, Y; KOYAMA, Y; NAKANISHI, S;
NAKAYAMA, K
PATENT ASSIGNEE(S): (FUJI) FUJISAWA PHARM CO LTD
COUNTRY COUNT: 26
PATENT INFORMATION:

PATENT NO	KIND	DATE	WEEK	LA	PG	MAIN	IPC
EP 483842	A	19920506	(199219)*	EN	16		
R: AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE							
AU 9186922	A	19920507	(199227)			A61K031-445	
CA 2054629	A	19920503	(199230)	FR		A61K031-71	
ZA 9108388	A	19920826	(199239)		33	A61K000-00	
PT 99398	A	19920930	(199245)			A61K009-00	
HU 60924	T	19921130	(199302)			A61K031-445	
CN 1061153	A	19920520	(199305)			A61K031-40	
JP 05009117	A	19930119	(199308)		11	A61K031-40	
EP 483842	B1	19941214	(199503)	EN	27	A61K009-00	
R: AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE							
AU 655603	B	19950105	(199508)			A61K031-445	
DE 69105915	E	19950126	(199509)			A61K009-00	
ES 2064856	T3	19950201	(199511)			A61K009-00	
IE 66592	B	19960124	(199613)			A61K009-00	
RU 2084222	C1	19970720	(199810)		11	A61K031-33	<--
US 5955469	A	19990921	(199945)			A61K031-44	
HU 217540	B	20000228	(200020)			A61K031-445	
KR 206722	B1	19990701	(200063)			A61K031-535	
CA 2054629	C	20020416	(200234)	EN		A61K031-71	
PH 31204	A	19980505	(200254)			A61K031-44	

APPLICATION DETAILS:

PATENT NO	KIND	APPLICATION	DATE
EP 483842	A	EP 1991-118592	19911031
AU 9186922	A	AU 1991-86922	19911031
CA 2054629	A	CA 1991-2054629	19911031
ZA 9108388	A	ZA 1991-8388	19911021
PT 99398	A	PT 1991-99398	19911031
HU 60924	T	HU 1991-3438	19911031
CN 1061153	A	CN 1991-110545	19911101
JP 05009117	A	JP 1991-313423	19911031
EP 483842	B1	EP 1991-118592	19911031
AU 655603	B	AU 1991-86922	19911031
DE 69105915	E	DE 1991-605915	19911031
		EP 1991-118592	19911031
ES 2064856	T3	EP 1991-118592	19911031
IE 66592	B	IE 1991-3813	19911031
RU 2084222	C1	SU 1991-5010231	19911101

US 5955469	A	Cont of	US 1991-786782	19911101
			US 1994-280137	19940725
HU 217540	B		HU 1991-3438	19911031
KR 206722	B1		KR 1991-19228	19911031
CA 2054629	C		CA 1991-2054629	19911031
PH 31204	A		PH 1991-43369	19911029

FILING DETAILS:

PATENT NO	KIND		PATENT NO
AU 655603	B	Previous Publ.	AU 9186922
DE 69105915	E	Based on	EP 483842
ES 2064856	T3	Based on	EP 483842
HU 217540	B	Previous Publ.	HU 60924

PRIORITY APPLN. INFO: JP 1990-298135 19901102; JP 1990-298136 19901102

REFERENCE PATENTS: EP 184162; EP 315978; EP 428169; WO 8905304

INT. PATENT CLASSIF.:

MAIN: A61K000-00; A61K009-00; A61K031-33; A61K031-40; A61K031-44; A61K031-445; A61K031-535; A61K031-71

SECONDARY: A61K009-08; A61K009-107; A61K031-435; A61K031-55; A61K045-08; A61K047-10; A61K047-14; A61K047-24; A61K047-44

BASIC ABSTRACT:

EP 483842 A UPAB: 19931006

A pharmaceutical compsn. comprises a tricyclo cpd. of formula (I), where each vicinal pair of R1 and R2, R3 and R4 and R6 = (a) 2 vicinal H, or (b) form a second bond between the vicinal C's to which they are attached or R2 = alkyl; R7 = H, OH, protected OH or alkoxy, or together with R1 is oxo; R8 and R9 = H or OH; R10 = H, alkyl, alkyl substd. by 1 or more OH, alkenyl, alkenyl substd. by 1 or more OH or alkyl substd. by oxo; X = oxo, (H,OH), (H,H) or -CH2O-; Y = oxo, (H,OH), (H,H) or N-NR11R12 or N-OR13; R11 and R12 = H, alkyl, aryl or tosyl; R13-R19 = H, or alkyl; R20 and R21 = oxo, or (Ra20, H) and Ra21, H) respectively; Ra20 and Ra21 = OH, alkoxy or OCH2OCH2CH2OCH3, or Ra21 = protected OH; or Ra20 and Ra21 may together represent O in an epoxide ring; n = 1-3; additionally Y, R10 and R23, together with C's to which they are attached, may form 5- or 6-membered N-, S- or O-contg. heterocyclic ring, satd. or unsatd. opt. substd. by 1 or more gps. selected from alkyl, OH, alkyl substd. by 1 or more OH, alkyloxy benzyl and -CH2Se(C6H5); or a pharmaceutically acceptable salt of (I), an emulsifier and an oil phase ingredient.

USE - (I) are known to have immunosuppressive activity (Japanese Patent Laid-Open Sho 61 (1976)-148181 and European Patent Laid-Open No. 0323042), and are useful for the treatment and prevention of immune-mediated diseases, e.g., resistance from transplantation; graft-versus-host diseases; autoimmune diseases and infectious diseases caused by pathogenic microorganisms.

0/1

FILE SEGMENT: CPI

FIELD AVAILABILITY: AB; GI; DCN

MANUAL CODES: CPI: B06-E05; B12-A01; B12-D02; B12-D06; B12-D07; B12-E01; B12-E02; B12-G02; B12-G03; B12-H06; B12-J08; B12-K06; B12-L03; B12-L05



(19) RU⁽¹¹⁾ 2 084 222⁽¹³⁾ C1
(51) МПК⁶ A 61 K 31/33, 9/08

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 5010231/14, 01.11.1991
(30) Приоритет: 02.11.1990 JP 2-298135
02.11.1990 JP 2-298136
(46) Дата публикации: 20.07.1997
(56) Ссылки: Заявка ЕПВ N 323042, кл. C 07 H
19/01, 1989.

(71) Заявитель:
Фудзисава Фармасьютикал Ко., Лтд. (JP)
(72) Изобретатель: Сотоо Асакура[JP],
Митийо Фукае[JP], Сигео Наканиси[JP], Ясуто
Кояма[JP], Йоухеи Кийота[JP]
(73) Патентообладатель:
Фудзисава Фармасьютикал Ко., Лтд. (JP)

(54) ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ КОМПОЗИЦИЯ И СПОСОБ ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ

(57) Реферат:

Использование: в медицине при пересадке органов (сердца, печени, почек, костного мозга, легких и др.). Сущность изобретения: фармацевтическая композиция иммуносупрессивного действия в виде эмульсии или раствора содержит в качестве активного начала соединение формулы I, приведенной в тексте описания. Композиция содержит целевые добавки - эмульгатор и липофильный агент. Эмульгатор - вещество из группы, включающей лецитин яичного желтка, соевый лецитин, продукты их гидрогенизации, фосфатизилхолин, фосфатизилсерин, сфингомицелин, гуммиарабик, желатину, касторовое масло, отвержденное полиоксиэтиленом, сложный эфир полиоксиэтиленсорбитана и жирной кислоты, сложный эфир полиоксиэтилена и жирной кислоты, моно- или диглицериды

жирных кислот с цепочкой средней длины и полиоксиэтилированный глицерид. Липофильный агент из группы: соевое, кунжутное, хлопковое, сафлоровое, кукурузное, рапсовое, арахисовое масла, триглицериды жирных кислот с цепочкой средней длины и жидкие углеводороды. Содержание соединения I - 0,05-50 мг/мл, липофильного агента - 5-20 мас. %, массовое соотношение эмульгатор: липофильный агент - 065-400: 100. Композиция может содержать дополнительно органический растворитель в количестве 0,002-2 мл, предпочтительно 0,01-1 мл или 0,02-0,5 мл на 1 мг соединения I, и представлять собой раствор. Композиция может быть эмульсией типа "масло в воде" и содержать дополнительно воду. Композицию получают смешением компонентов. 2 с и 9 з.п. ф-лы, 2 табл.

RU 2 084 222 C1

RU 2 084 222 C1



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 084 222** ⁽¹³⁾ **C1**
 (51) Int. Cl.⁶ **A 61 K 31/33, 9/08**

RUSSIAN AGENCY
 FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

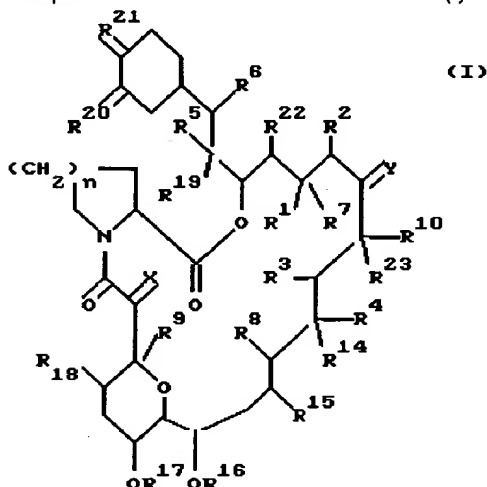
(21), (22) Application: 5010231/14, 01.11.1991
 (30) Priority: 02.11.1990 JP 2-298135
 02.11.1990 JP 2-298136
 (46) Date of publication: 20.07.1997

(71) Applicant:
 Fudzisava Farmas'jutikal Ko., Ltd. (JP)
 (72) Inventor: Sotoo Asakura[JP],
 Mitijo Fukae[JP], Sigeo Nakanisi[JP], Jasuto
 Kojama[JP], Joukhei Kijota[JP]
 (73) Proprietor:
 Fudzisava Farmas'jutikal Ko., Ltd. (JP)

(54) **IMMUNOSUPPRESSIVE COMPOSITION AND A METHOD OF ITS SYNTHESIS**

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry. SUBSTANCE:
 invention relates to pharmaceutical
 composition as emulsion or solution that
 shows IMMUNOSUPPRESSIVE effect and has
 compound of the formula (I)

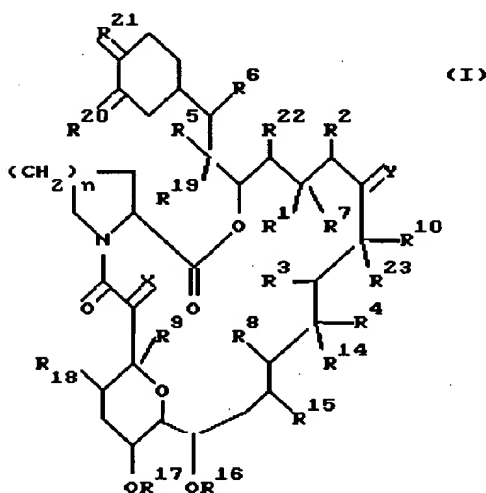


as an active component that is given in
 description text. Composition has the
 special additions emulsifier and

lipophilic agent. Emulsifier - substance
 taken from the group involving egg yolk
 lecithin, soybean lecithin, products of
 their hydrogenization, phosphatidylcholine,
 phosphatidylserine, gum arabic, gelatin,
 castor oil hardened with
 polyhydroxyethylene, ester of
 polyhydroxyethylenesorbitane and fatty acid,
 ester of polyhydroxyethylene and fatty acid,
 mono- and diglycerides of fatty acids with
 the mean chain length and
 polyhydroxyethylated glyceride. Lipophilic
 agent is taken from the group: soybean,
 sesame, cotton, safflower, corn, rape,
 peanut oils, fatty acid triglycerides with
 the mean chain length and liquid
 hydrocarbons. Content of compound (I) is
 0.05-50 mg/ml, lipophilic agent - 5-20
 wt.-%, mass ratio of emulsifier : lipophilic
 agent = 0.5-400:100. Composition can contain
 additionally organic solvent at amount
 0.002-2 ml, preferably, 0.01-1 ml, or
 0.02-0.5 ml/1 mg compound (I) and can
 present the solution. Composition can be
 prepared as emulsion "oil-in-water" and has
 water additionally. Composition is prepared
 by components mixing. Composition can be
 used in medicine at organ transplantation.
 EFFECT: improved method of synthesis. 11 cl,
 2 tbl

Изобретение касается фармацевтического состава, содержащего соединение (или его фармакологически приемлемую соль) общей формулы I, расшифрованной ниже, характеризующееся проявлением иммуносупрессивной активности. В частности, это изобретение касается состава эмульсии, сохраняющей стабильное эмульсионное состояние в физиологическом солевом растворе для инъекций, содержащем глюкозу, в воде, фруктовом соке и подобной среде, и тем самым допускающей применение посредством внутривенной или внутримышечной инъекции, путем местного назначения, например, в виде глазных капель, а также при различных других формах назначения, включая прием через глотание и через прямую кишку, или же оно касается указанного состава в виде фармацевтически приемлемого раствора на органическом растворителе, т. е. раствора, который сам по себе, являясь стабильной жидкостью, создает меньше затруднений при назначении рецептур, для приема глотанием и удовлетворительно всасывается через ткани пищеварительного тракта.

Соединение приведенной ниже формулы I и его фармацевтически приемлемая соль уже известны как вещества, проявляющие иммуноподавляющую активность (см. выложенные заявки Японии 61(1976)-148181 и Европейского патентного бюро N 0323042). Для указанного соединения и его соли ожидалось применение в различных областях медицины, включая пересадку таких органов, как сердце, печень, почки, костный мозг, кожа, роговица глаза, легкие, поджелудочная железа, кишечник, мышцы, нервы, конечности



где каждая соседняя пара радикалов R^1 и R^2 , R^3 и R^4 , R^5 и R^6 независимо может:

- представлять собой два независимых атома водорода;
- образовывать вторую связь между соседними атомами углерода, к которым они присоединены: в дополнение к сказанному выше R^2 может представлять собой группу алкила.

R^7 представляет собой водород, гидроксигруппу или алкоксигруппу или же (в сочетании с R) оксогруппу;

R^8 и R^9 независимо представляют собой водород или группу гидроксила;

R^{10} представляет собой водород, группу

алкила, группу алкила, замещенную одной или более группами гидроксила, а также группу алкенила; группу алкенила, замещенную одной или более группами гидроксила, или же группу алкила, замещенную оксогруппой;

X означает оксогруппу, сочетание "атом водорода, гидроксигруппа", сочетание "атом водорода, атом водорода" или $-CH_2O-$;

I означает оксогруппу, сочетание "атом водорода, гидроксигруппа", сочетание "атом водорода, атом водорода" или $N-NR^{11}R^{12}$ или же $N-OR^{13}$;

R^{11} и R^{12} независимо представляет собой атом водорода, группу алкила, арила или тозила;

R^{13} , D^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{22} , и R^{23} независимо представляют собой атом водорода или группу алкила;

R^{20} и R^{21} независимо представляют собой оксогруппу или же они могут независимо представлять собой сочетания " R^{20a} , атом водорода" и " R^{21a} , атом водорода" соответственно: R^{20a} и R^{21a} независимо представляют собой гидроксигруппу, алкоксигруппу или группу $OCH_2OCH_2CH_2OCH_3$, или же R^{21a} защищенная гидроксигруппа;

кроме того, R^{20a} и R^{21a} могут вместе представлять собой атомы кислорода в эпиксидном кольце;

n принимает значения 1, 2 и 3;

Y , R^{20} и R^{23} дополнительно к радикалам, упомянутым выше, могут быть вместе с атомами углерода, к которым радикалы с этими обозначениями присоединены, представлять собой насыщенное или ненасыщенное 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее N-, S- или O-, которое может быть замещено одной или более группами, выбранными среди групп алкила, гидрокси-, алкила, замещенного одной или более гидроксильными группами, алкокси-, бензила и $CH_2Se(C_6H_5)$.

Указанное соединение I и его фармацевтически приемлемую соль получают точно так же, как это описано в двух патентных заявках, упомянутых выше, в частности, из макролидов, получаемых ферментацией микроорганизмов *Streptomyces tsukubaensis* N 9993 (FERM BP-927) или *Streptomyces hydroscopicus* Subsp. *yakushimaensis* N 7238 (FERM BP-928), пронумерованных как FR-90056, FR-900520, FR-900523, FR-900525.

Соединение формулы I и его фармацевтически приемлемая соль (ниже термин "соединение I" представляет их обоих) с трудом растворяются в воде и, следовательно, при их использовании в виде фармацевтического раствора рекомендуется улучшать их растворимость при помощи обычного водорастворимого агента, способствующего растворению (такого как этиловый спирт или полиэтиленгликоль).

Однако в фармацевтическом растворе, полученном вышеупомянутым способом, иногда происходит кристаллизация соединения I во время разбавления назначенной дозировки жидкостной средой организма, что приводит к снижению биологической эффективности соединения I.

Изобретение разработано с учетом

приведенного обстоятельства. Предмет изобретения состоит в предложении фармацевтического состава, в частности состава эмульсии или состава раствора на органическом растворителе, который не приводит к кристаллизации соединения при контактировании последнего с жидкостной средой организма.

Предложенный фармацевтический состав содержит в качестве активного ингредиента соединение I, а кроме того, он содержит фармацевтически приемлемый эмульгатор, а также ингредиент масляной фазы; в частности, он представляет собой водно-масляную эмульсию или же состав в виде раствора в органическом растворителе.

Ниже приведено подробное описание изобретения.

Используемый в описании изобретения термин "низший" означает, если не оговорено иное, группу, содержащую 1-6 атомов углерода.

Предпочтительные примеры "групп алкила" представляет собой остатки алифатического углеводорода с прямой или разветвленной цепочкой, например, такие, как группа низшего алкила; метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, пентил, неопентил, гексил и т.п.

Предпочтительные примеры "групп алкенила" представляют собой остатки алифатического углеводорода с прямой или разветвленной цепочкой, имеющего одну двойную связь, например, такие, как группа низшего алкенила: винил, пропенил, бутенил, метилпропенил, пентенил, гексенил и т.п.

Предпочтительные примеры "групп арила" включают, например, фенил, толил, ксилл, бутил, метилпропенил, пентенил, гексенил и т.п.

Предпочтительные защитные группы в "защищенных гидроксигруппах" включают такие группы, как группа 1 (низший алкилтио) низшего алкила, в том числе группа низшего алкилтиометила, например группа метилтиометила, этилтиометила, пропилтиометила, изопропилтиометила, бутилтиометила, изобутилтиометила и гексилтиометила, предпочтительнее (C₁-C₄) алкилтиометила, еще лучше группа метилтиометила, тризамещенную группу силила, такого как три(низший) алкилсилил (например, триметилсилил, триэтилсилил, трибутилсилил, а также трет.бутилдиметилсилил и тритрет.бутилсилил) или низший алкилдиарилсилил, например метилдифенилсилил, этилдифенилсилил, пропилдифенилсилил и трет.бутилдифенилсилил, предпочтительнее такие, как группа три(C₁-C₄)алкилсилила и группа (C₁-C₄) алкилдифенилсилила, лучше всего группа трет.бутилдиметилсилила и группа трет.бутилфенилсилила; или же группа ацила, например группа алифатического или ароматического ацила, производная от карбоновой кислоты, сульфокислоты или карбоминовой кислоты, или же группа алифатического ацила, замещенная ароматической группой.

Примерами групп алифатического ацила являются такие, как группа низшего алканоила, имеющая (необязательно) один или более подходящих заместителей, таких

как карбоксигруппа, например формил, ацетил, пропионил, бутирил, изобутирил, валерил, изовалерил, пивалоил, гексаноил, карбоксиацетил, карбоксипропионил, карбоксибутирил и карбоксигексанил;

группа цикло(низш.)алкокси (низш.)алканоила, имеющая (необязательно) один или более подходящих заместителей, таких как низший алкил, например циклопропилоксиацетил,

циклобутилоксипропионил, циклогентилоксибутирил; метилоксиацетил, метилоксипропионил, метилоксибутирил, метилоксипентаноил и метилоксигексаноил;

группа камфаросульфонил или группа низшего алкилкарбамоила с одним или более заместителями, такими как карбоксигруппа или защищенная карбоксигруппа, например группа карбокси низшего алкилкарбамоила:

карбоксиметилкарбамоил, карбоксиэтилкарбамоил, карбоксипропилкарбамоил,

карбоксибутилкарбамоил, карбоксипентилкарбамоил и карбоксигексилкарбамоил; защищенная группа карбокси (низшего) алкилкарбамоила, такая как группа тринизший алкилсилил-низший алкоксикарбонил-низший алкилкарбамоила, например:

триметилсилилметоксикарбонилэтилкарбамоил,

триметилсилилэтоксикарбонилпропилкарбамоил,

триэтилсилилэтоксикарбонилпропилкарбамоил,

трет.бутилдиметилсилилэтоксикарбонилпропилкарбамоил,

триметилсилилпропоксикарбонилбутилкарбамоил и т.п.

Примерами групп ароматического ацила являются группа ароила, имеющая (необязательно) один или более подходящих заместителей, таких как нитрогруппа, например бензоил, толуоил, ксилоил, нафтоил, нитробензоил, динитробензоил и нитронафтоил; или группа аренсульфонил, имеющая (необязательно) подходящие заместители, такие как галогены, например бензолсульфонил, толуолсульфонил, ксилолсульфонил, нафталинсульфонил,

фторбензолсульфонил,

хлорбензолсульфонил,

бромбензолсульфонил, иодбензолсульфонил.

Примеры групп алифатического ацила, замещенных ароматической группой,

включают группу ар-низшего алканоила, имеющую (необязательно) один или более заместителей, таких как низшая алкоксигруппа или группа тригало-низшего алкила, например фенилацетил,

фенилпропионил, фенилбутирил,

2-трифторметил-2-метокси-2-фенил-ацетил,

2-этил-2-трифторметил-2-фенилацетил, а также

2-трифторметил-2-пропокси-2-фенилацетил.

Среди перечисленных групп ацила предпочтительны: группа алканоила C₁-C₄;

имеющая (необязательно) карбоксигруппу,

группу цикло(C₅-C₆)алкокси(C₁-C₄) алканоила

с двумя радикалами алкила C₁-C₄ в циклоалкильной составляющей молекулы;

группа камфорсульфонил; группа карбокси (C₁-C₄)алкилкарбамоила, группа

три-(C₁-C₄)алкилсилил

(C₁-C₄)-алкоксикарбонил
(C₁-C₄)-алкилкарбамоила;
группа бензоила, имеющая
(необязательно) одну или две нитрогруппы;
группа бензолсульфонил, содержащая
галоген, или группа фенил(C₁-C₄) алканоила,
содержащая (C₁-C₄)-алкоксирадикал, а также
группа тригало (C₁-C₄)алкила. Среди
перечисленных наиболее предпочтительны,
например, ацетил, карбоксипропионил,
метилоксиацетил, камфорсульфонил,
бензоил, нитробензоил, динитробензоил,
иодобензолсульфонил, а также
2-трифторметил-2-метокси-2-фенилацетил.

Предпочтительные примеры
"гетероциклических групп" в насыщенном или
ненасыщенном 5- или 6-членном кольце,
содержащем азот, серу и/или кислород,
включают группы пирролила и
тетрагидрофурила.

Фармацевтически приемлемые соли
соединения формулы I включают обычные
нетоксичные фармацевтически приемлемые
соли неорганических или органических
кислот, например соль щелочного металла, а
именно: натриевую соль или калиевую, соль
щелочно-земельного металла, например
кальциевую или магниевую соль, а также соль
аммония, или амина, например
триэтиламиную или
N-бензил-N-метиламиновою соль.

Согласно настоящему изобретению
соединение формулы I может иметь одного
или более "близнецов" или входить в
стереоизомерические пары оптических или
геометрических изомеров вследствие
наличия асимметричного атома углерода и
двойной связи, причем подобные "близнецы"
или изомеры также относятся к области
настоящего изобретения.

В качестве эмульгатора предпочтительно
использовать один из природных или
синтетических эмульгаторов. Среди них
можно использовать различные эмульгаторы
животного или растительного происхождения.
Типичные их представители могут включать,
например, лецитин яичного желтка или
соевый лецитин, а также продукты их
гидрогенизации, фосфатидилхолин,
фосфатидилсерин, сфингомиелин,
гуммиарабик и желатин без каких-либо
особых ограничений. В качестве
синтетического эмульгатора можно применять
любые катионные, анионные, неионные и
подобные поверхностно-активные вещества
(ПАВ). В особенности предпочтительно
неионное ПАВ, типичные примеры которого
могут включать ПАВ типа касторового масла,
предпочтительно в виде касторового масла,
отвержденного полиоксизетиленом, причем
наиболее предпочтительно масло марок
НСО-60, НСО-50, НСО-40, производство
фирмы "Никко кемиклз Ко" (Nikko Chemicals
Co) с точки зрения длительной хранения
продукта. Дополнительно к сказанному выше
допускается возможность применения
производного сложного эфира
полиоксизетиленсорбината и жирной кислоты,
например, полисорбата-80, производного
сложного эфира глицерина и жирной кислоты,
такого как монокаприлат глицерина, а также
производного сложного эфира
полиоксизетилена и жирной кислоты, такого
как моностеарат полиоксизетилена 40; моно-
или диглицериды жирной кислоты с ц почкой

средней длины, например моно- или
диглицериды с 6-12 атомами углерода, такие
как моноглицерид или диглицерид каприловой
кислоты, диглицерид капроновой кислоты, а
также полиоксизетилированный глицерид,
такой как полиоксизетилированный глицерид
масляной кислоты.

Каждый из описанных выше эмульгаторов
применяют в виде так называемого
первичного эмульгатора. Использование
(необязательное) вспомогательного
эмульгатора также относится к области
данного изобретения. На вид
вспомогательного эмульгатора никаких
особых ограничений не налагается, поэтому
можно использовать, например, такие
типичные представители эмульгаторов, как
холестерол, агар, гидроксид магния,
метилцеллюлозы и пектин. В случаях как
первичного, так и вспомогательного
эмульгаторов каждый из приведенных
эмульгаторов можно также применять в
сочетании с другим.

Что касается используемого согласно
настоящему изобретению ингредиента,
представляющего собой масляную фазу, то
можно применять любые фармацевтически
приемлемые ингредиенты, типичные примеры
которых включают без особых ограничений
растительные масла (соевое, кунжутное,
хлопковое, оливковое, подсолнечное,
кукурузное, рапсовое, кокосовое и т.п.),
триглицериды жирных кислот с цепочкой
средней длины, например триглицериды
жирных кислот с 6-12 атомами углерода
(каприловой, капроновой и лауриновой
кислот), таких как препарат марок Panasate
800, 810, 1000, 1200, производство фирмы
"Ниппон Юси Ко" (Nippon Yushi Co) а также
жидкие углеводороды, например жидкий
парафин, сквален и сквалан, причем все эти
вещества можно использовать в сочетаниях.

Фармацевтический состав, отвечающий
настоящему изобретению, содержит
ингредиенты, перечисленные выше. В
частности, тонкодисперсную эмульсию можно
приготовить, используя лецитин, яичный
желток в качестве эмульгатора и осевое
масло в качестве ингредиента масляной
фазы, что позволяет получить весьма
стабильный фармацевтический состав,
содержащий соединений I.

С другой стороны, при приготовлении
состава в виде раствора на органическом
растворителе в качестве фармацевтического
состава, отвечающего настоящему
изобретению, можно использовать любой из
органических растворителей лишь бы в нем
растворялось соединение и он сам был бы
фармацевтически приемлемым, причем
предпочтителен этиловый спирт. В данном
случае предпочтительный эмульгатор может
представлять собой касторовое масло,
отвержденное полиоксизетиленом, например
масло марки НСО-60, или синтетический
эмульгатор, такой как
полиоксизетилированный глицерид, например
полиоксизетилированный глицерид масляной
кислоты. Предпочтительным ингредиентом
масляной фазы может служить упомянутый
ранее триглицерид жирной кислоты с
цепочкой средней длины. В этом случае
соединение I растворяют в смешанном
растворителе, содержащем органический
растворитель и триглицерид жирной кислоты

с цепочкой средней длины. Или же соединение I сначала растворяют в органическом растворителе, после чего к раствору добавляют триглицерид жирной кислоты с цепочкой средней длины, а затем вводят синтетический эмульгатор и осуществляют перемешивание до полной гомогенности. В отношении синтетического эмульгатора предполагается, что триглицерид жирной кислоты с цепочкой средней длины образует эмульсию, контактируя с "распускающим" раствором, и это улучшает поглощение соединений I раствором. Триглицерид жирной кислоты с цепочкой средней длины обладает превосходной способностью растворять соединение I по сравнению с триглицеридом жирной кислоты с длинной цепочкой (например, оливковым маслом), однако он не смешивается с синтетическим эмульгатором и не позволяет получить гомогенный фармацевтический раствор. С учетом изложенного в раствор вместе с другими ингредиентами вводят органический растворитель, причем предпочтителен этиловый спирт, что способствует получению гомогенной смеси триглицерида жирной кислоты (с цепочкой средней длины) и синтетического эмульгатора, а также снижению вязкости раствора в целом, благодаря чему обеспечивается гибкость назначения (облегчающая применение) фармацевтического состава.

В дополнение к ингредиентам, указанным выше, можно также применять вместе с ними агент, регулирующий осмотическое давление, согласно соответствующей характеристике живого организма, в который вводят предлагаемый состав. Такой вариант также относится к области настоящего изобретения. Упомянутый агент, регулирующий осмотическое давление, может также включать, например, сахарный спирт, такой как глицерин, сорбитол, инозитол, ксилитол и маннитол. Кроме того, в состав можно подмешать, если это потребуется, антисептики, например хлорид бензалкония, те или иные виды параоксифенолов, хлоридную соль бензотония и хлорбутанола.

Как было указано выше, состав, отвечающий настоящему изобретению, представляет собой фармацевтический состав, содержащий соединение I, эмульгатор и ингредиент масляной фазы в качестве главных компонентов. Ниже даны пояснения относительно содержания каждого из главных ингредиентов. Содержание соединения I желательно варьировать в зависимости от дозировки, в которой применяют предложенный состав. Рекомендуется содержание соединения I 0,05-50 мг/мл для внутривенной инъекции, 1-50 мг/мл для внутримышечной инъекции, 0,1-50 мг/мл для глазных капель, 0,1-50 мг/мл для назначения через глотание. Данный ингредиент можно разбавлять водными средами, например водой, физиологическим солевым раствором, раствором для инъекции, содержащим глюкозу, фруктовым соком или молоком согласно дозировке, в которой применяют предлагаемый раствор, так что по сравнению с приведенными выше значениями концентрация соединения I снижается.

Конкретное ограничение относительного количества ингредиента масляной фазы,

подмешиваемого к фармацевтического составу, не устанавливается, однако предпочтительно подмешивать ингредиент масляной фазы в виде эмульсии, содержащей 5-50% (мас. доли), предпочтительно 5-20% указанного ингредиента.

Содержание эмульгатора в случае состава для инъеций или глазных капель предпочтительно составляет 0,5-50% (мас. доли), предпочтительнее 1-30% а еще лучше 2-20% от массы используемого ингредиента масляной фазы.

В случае микстуры для приема внутрь это содержание составляет 10-400 мас. долей, предпочтительнее 50-200 мас. долей, а еще лучше 80-120 мас. долей на 100 мас. долей ингредиентов масляной фазы.

Кроме того, в случае состава в виде раствора на органическом растворителе этот растворитель применяют в количестве 0,002-2 мл, предпочтительнее 0,01-1 мл, а еще лучше 0,02-0,5 мл на 1 мг соединения I.

Фармацевтический состав можно также получить с использованием соединений, описанных в следующих документах: в Европейской патентной заявке EP-A-353678, патентной заявке Японии N 2-74330, 1990, международной патентной заявке PCT/GB90/01262 (Великобритания), Европейской патентной заявке EP-A-413532, международной патентной заявке PCT/JP91/00314 (Япония), патентных заявках Великобритании N 9012963.6, 9014136.7, 9014136.7, 9014681.2, 9014880.0, 9014881.8, 9016115.9, 9016115.9, 9016693.5, Европейских патентных заявках N EP-A 32865, EP-A-349061, EP-A-358508, EP-A-364031, EP-A-364032, EP-A-378317, EP-A-378320, EP-A-378321, EP-A-388153, EP-A-396399, EP-A-396400, EP-A-399579, EP-A-43242, EP-A-428365, EP-A-356399, EP-A-402931, EP-A-427680, заявке Великобритании N 2225576 A.

Пример 1.

В качестве соединения I применяли соединение, в котором:

R^1 , R^2 , R^8 , R^{23} представляют собой водород;

R^7 , R^9 группы гидроксила;

R^{10} группа аллила;

R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{22} группы метила;

R^{20} сочетание R^{20a} и H, где R^{20a} метоксигруппа;

R^{21} сочетание R^{21a} и H, где R^{21a} группа гидроксила;

X, Y кислород; n 2;

R^3 и R^4 образуют вторичную связь между соседними атомами углерода, к которым они присоединены.

Перечисленные символы графически соединены сплошными линиями, тогда как пунктирные линии означают двойные связи. Данное соединение применяли в свободном виде. Оно обладает превосходной иммуносупрессивной активностью и далее обозначено как FK 506.

Соединение FK 506 в количестве 0,5 г смешивали с 200 г соевого масла и 24 г лецитина яичного желтка. Смесь нагревали при 80°C до получения гомогенного раствора.

Прим р 2.

Воду в количестве 1,6 л, содержащую 2,5% глицерина, вводили в условиях

нагревания при 70-80 °С в гомогенный раствор, полученный в примере 1. Из этой смеси готовила эмульсию перемешиванием в течение 30 мин с частотой 600 1/мин в смесителе-гомогенизаторе ТК, производство фирмы "Токусю Кика Когё Ко", Япония (Tokushu Kika Kogyo Co), поддерживая температуру 70-80°С. Далее приготовление эмульсии продолжали при 75-80°С с использованием гомогенизатора "Мэнтон Гаурин" (Manton Gaurin), производство одноименной фирмы, США, под давлением 4500 фунт/кв. дюйм и 10-кратном числе проходов. После охлаждения эмульсии до комнатной температуры добавляли дистиллированную воду с целью доведения количества раствора до 2 л.

Пример 3.

После размешивания соединения FK 506 в количестве 0,5 г в 100 мл имеющейся в продаже жирной эмульсии для внутривенной инъекции, торговая марка "Интралипид (Intralipid) 10% ", производство фирмы "Опука Сэйяку" (Otsuka Seiyaku), в течение ночи при комнатной температуре смесь фильтровали через фильтр с просветом ячеек 9,45 мкм, производство фирмы "Микропор Ко" (Micropore Co), с целью получения жирной эмульсии (для внутривенной инъекции), содержащей соединение FK 506 в концентрации 0,293 мг/мл.

Пример 4.

Были приготовлены и подвергнуты сравнению на переносимость при закапывании в глаз крысы раствор (сравнительный пример), суспензия (сравнительный пример) и эмульсия (пример 3 осуществления изобретения). Полученные результаты представлены в табл. 1.

Как показано в таблице, эмульсия примера 3 характеризуется превосходной переносимостью при закапывании в глаз крыс. Был сделан вывод о том, что в эмульсии, отвечающей настоящему изобретению, активный ингредиент не выпадает в осадок при контактировании с жидкостью организма. Условия назначения: 5 капель по 10 мкл. В табл. 1 приведены концентрации в ткани каждого вида через 1 ч после назначения (п 4 среднее значение + стандартное отклонение).

Пример 5.

Эмульсию соединения FK506, полученную в примере 3, и суспензию, содержащую 30 г донкодисперсного порошка FK 506 в 100 мл физиологического солевого раствора (размеры частиц в суспензии FK 506: 10,3 мкм), назначали каждой крысе внутрь через глотание, после чего оценивали поглощение FK 506 при поступлении в организм через глотание.

Эксперименты по поглощению проводили по следующей методике.

Крыс (самцы серийной линии SD возрастом 8 нед. и массой тела 300 г), не кормивших с предшествующих суток, закрепляли в положении лежа на спине и вводили им через пасть пробу состава из расчета 1 мг на 1 кг живого веса через зонд (одна проба расходовалась на 4 крыс). Через установленные промежутки времени 1/2, 1, 2, 4, 8 и 24 ч из бедренной аорты животных при помощи прикрепленного устройства (cannula) отбирали пробы крови по 0,2 мл, которые после добавления 1% гепарина хранили в

холодильнике. После их оттаивания концентрацию FK 506 во всех пробах крови определяли методом энзимного иммуноиспытания.

Было установлено, что в случае эмульсии, отвечающей настоящему изобретению, пик поглощения для FK 506 появлялся быстрее и при более высоких концентрациях препарата в крови по сравнению со случаем назначения суспензии.

Пример 6.

FK 506 2 мг

HCO-60 100 мг

Этиловый спирт 062 мл

Триглицерид жирной кислоты со средней длиной цепочки, торговая марка "Мигриол 812" (Migriol 812), производство фирмы "Гулс АГ" (Huls AG) До 1 мл

Пример 7.

Была изучена стабильность полученного в примере 6 состава, представляющего собой раствор на этиловом спирте, при хранении (см. табл. 2)

Значения в скобках показывают величину pH раствора, разбавленного в 5 раз водой.

По данным табл. 2, можно сделать вывод о возможности длительного хранения полученного в примере 6 состава в виде раствора на этиловом спирте.

Пример 8.

FK 506 2 мг

Полиоксиэтилированной глицерид масляной кислоты, "Лабрафил" (Labrafil), M1944CS, производство фирмы "Гатт фассе Ко" (Gatte fassé Co) 420 мг

Глицерид жирной кислоты со средней длиной цепочки 400 мг

Этиловый спирт До 1 мл

Состав, содержащий указанные выше ингредиенты и способный при использовании образовывать эмульсию, готовили как обычно.

Пример 9.

FK 506 1 мг

Моноглицерид каприловой кислоты 0,2 мл

Триглицерид жирной кислоты со средней длиной цепочки 0,6 мл

Этиловый спирт До 1 мл

Состав, содержащий указанные выше ингредиенты и способный при использовании образовывать эмульсию, готовили как обычно.

Эффект настоящего изобретения.

Так как фармацевтический состав, отвечающий настоящему изобретению, не приводит к кристаллизации активных ингредиентов при контактировании с жидкостью организма, то был сделан вывод о том, что состав отличается превосходной стабильностью. Кроме того, такой фармацевтический состав имеет то преимущество, что он по вкусу детям, причем дозировку можно легко регулировать.

Фармацевтическая рецептура, отвечающая настоящему изобретению, благодаря фармацевтической активности трициклического соединения I пригодна для лечения и профилактики заболеваний, связанных с расстройством иммунитета, например, при пересадках органов тканей: сердца, почек, печени, костного мозга, кожи, роговицы, легких, поджелудочной железы, кишечника, конечностей, мышц, нервов, и в случаях аналогичных расстройств, связанных с антагонизмом собственных тканей с

прививаемыми, например, при пересадке костного мозга; аутоиммунных расстройств, таких как ревматоидный артрит, системный туберкулез кожи (эритематоз), тиреоидит Хасимото (Hashimoto), множественный склероз, тяжелая миастения; диабет, тип. 1 и т.п. а также иных заболеваний, вызванных патогенными микроорганизмами.

Кроме того, трициклические соединения I пригодны также для лечения и профилактики воспалительных и гиперпролиферативных заболеваний кожи, а также кожных проявлений заболеваний, вызванных иммунными расстройствами, таких как псориаз, атопический дерматит, контактный дерматит и другие экзематические дерматиты, себорейный дерматит, Lichen planus, пузырчатка кожи, буллоидные разновидности пузырчатки (bullous Pemphigoid), эпидермологическая буллоза, уртикария (urticaria), ангиодема (angioedemas), сосудистые заболевания, эритема, кожный осинофилаз, эритематозная волчанка, прыщи и очаговое облысение;

различных глазных заболеваний, в том числе аутоиммунных заболеваний, включая такие, как, например, кератоконъюнктивит, "ячмень", увеит, связанный с болезнью Бесета (Behcet), кератит, герпетический кератит, конусообразная роговица, вырождение эпителия роговицы, лейкома роговицы, глазная пузырчатка, язва Мурена (Mooren), склерит, офтальмопатия Грейвса (Graves), синдром Фогта-Коянаги-Харады (Vogt-Koyanagi-Harada), саркоидоз и т.п.

заболеваний, затрудняющих дыхание, включая такие, как астма, например бронхиальная астма, аллергическая астма, астма при вдохе, астма при выдохе, пылевая астма; в особенности хроническая или застарелая астма, например возрастная, а также повышенная раздражимость верхних дыхательных путей; бронхиты и т.п.

воспалений слизистых оболочек и кровеносных сосудов, включая такие, как язва желудка, повреждения сосудов, вызванные ишемическими заболеваниями и тромбозом, ишемические кишечные заболевания, воспалительные кишечные заболевания, энтероколит с омертвлением тканей, поражения кишечника, вызванные тепловыми ожогами, заболевания, обусловленные лейкотриеном B₂;

кишечных воспалений и разновидностей аллергии, таких как болезнь Целиака (Coeliac), проктит, эозинофильный гастроэнтерит, мастоцитоз, болезнь Крона (Crohn) и язвенные колиты;

пищевых аллергических заболеваний с симптоматическими проявлениями далеко за пределами желудочно-кишечного тракта в виде мигрени, ринита и экземы;

почечных заболеваний, таких как межканальный нефрит;

синдрома Гудпасчура (Goodpasture), гемолитическо-уремического синдрома и диабетической нефропатии;

заболеваний нервной системы, таких как множественный миозит (myositis), синдром Гиллена-Барре (Guillain-Barre), болезнь Меньера (Meniere) и радикулопатия;

эндокринных заболеваний, таких как гипертериозидизм и базедова (Basedow) болезнь;

заболеваний крови, таких как аплазия чистых (pure) красных кровяных телец, анемия, вызванная аплазией, гипопластическая анемия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (purpura), аутоиммунная гемолитическая анемия, агранулоцитоз и анеритроплазия; костных заболеваний, таких как остеопороз;

заболеваний дыхательных путей, включая такие как саркоидоз, "волокнистое легкое" и идиопатическая внутритканевая пневмония;

других заболеваний кожи, помимо упомянутых выше, включая дерматомиозит, обычную лейкодермию, обычный ихтиоз, аллергическую светораздражимость и кожную Т-клеточную лимфому;

заболеваний кровеносной системы, таких как артериосклероз, атеросклероз, аортитный синдром, узловатый полиартрит и миокардоз;

коллагенных заболеваний, таких как склеродерма, гранулома Уэдженера (Wegener) и синдром Сьогрена (Sjogren); адипоза;

эозинофильного фасциита; цынготных заболеваний, таких как

повреждения десен, выпадение зубов, крошение зубов, повреждение надкостницы и зубной костной ткани;

нефротического синдрома;

гломерулонефрита и т.п.

облысения мужского типа и старческого облысения;

мышечной дистрофии;

пиодермы и синдрома Сезари (Sezary);

заболеваний, обусловленных активным кислородом, в том числе повреждений органов ишемического характера, например поражений тканей сердца, печени, почек, пищеварительного тракта при их хранении и пересадке, а также ишемических заболеваний, например тромбоза, инфаркта миокарда;

внутриканальных заболеваний, таких как эндотоксический шок, псевдомембранный колит, вызванный приемом лекарства или облучением;

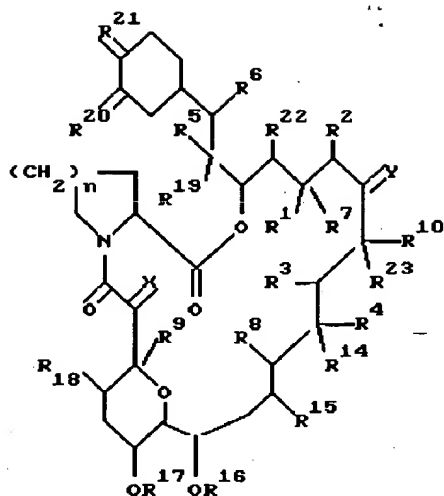
почечных заболеваний: острой ишемической почечной недостаточности, хронической почечной недостаточности;

легочных заболеваний, включая токсиноз, вызванный кислородом в легких или же таким лекарством, как паракорт (paracort), блеомицины (bleomycins); рак легких, эмфизему легких;

глазных заболеваний (помимо упомянутых выше): катаракта, сидероз, ретинит, пигментоз, старческое макулярное вырождение, стекловидное рубцевание, щелочное жжение роговицы (Corneal alkali burn);

Формула изобретения:

1. Иммуносупрессивная композиция, содержащая трициклическое соединение формулы I



где каждая пара соседних радикалов R^1 и R^2 , R^3 и R^4 , R^5 и R^6 независимо представляют собой два соседних атома водорода или образуют двойную связь между соседними атомами углерода, к которым они присоединены;

R^2 может представлять алкильную группу;
 R^7 водород, гидроксигруппа, защищенная гидрокси- или алкоксигруппа или в сочетании с R^1 оксигруппа;

R^8 и R^9 независимо водород или гидроксигруппа;

R^{10} водород, алкильная группа, алкильная группа, замещенная одной или более гидроксильными группами, алкенильная группа или алкенильная группа, замещенная одной или более гидроксильными группами, или алкильная группа, замещенная оксигруппой;

X оксигруппа, сочетание атом водорода и гидроксигруппа, сочетание атом водорода и атом водорода или $-CH_2O-$;

Y оксигруппа, сочетание атом водорода и гидроксигруппа, сочетание атом водорода и атом водорода или $N-R^{11}R^{12}$, или $N-OR^{13}$;

R^{11} и R^{13} независимо атом водорода, алкильная группа, арильная или тозилальная группа;

R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{22} и R^{23} независимо атом водорода или алкильная группа;

R^{20} и R^{21} независимо оксигруппа, или же они могут независимо представлять собой сочетания (R_a^{20} и атом водорода) и (R_a^{21} и атом водорода) соответственно;

R_a^{20} и R_a^{21} независимо гидроксигруппа, алкоксигруппа или группа $OCH_2OCH_2CH_2OCH_3$ или же R_a^{21} -

защищенная гидроксигруппа; кроме того, R_a^{20} и R_a^{21} могут вместе представлять собой атомы кислорода в эпиксидном кольце;

n 1, 2 или 3,

в дополнение к значениям, указанным выше, Y, R^{10} и R^{23} вместе с атомами углерода, в котором они присоединены, могут составлять 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее N-, S- или O-, которое может быть насыщенным или ненасыщенным и которое может быть

замещено одной или более группами, выбранными из алкила, гидрокси, алкила, замещенного одной или более гидроксильными группами, алкоксигруппы, бензила и $CH_2Se(C_6H_5)$, или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемые целевые добавки, отличающаяся тем, что в качестве целевых добавок она содержит эмульгатор, выбранный из группы, включающей лецитин яичного желтка, соевый лецитин, продукт их гидрогенизации, фосфатизилхолин, фосфатизилсерин, сфингомиелин, гуммиарабик, желатину, касторовое масло, отвержденное полиоксиэтиленом, сложный эфир полиоксиэтилensorбитана и жирной кислоты, сложный эфир глицерина и жирной кислоты, сложный эфир полиоксиэтилена и жирной кислоты, моно- или диглицериды жирных кислот с цепочкой средней длины и полиоксиэтилированный глицерид, и липофильный агент, выбранный из группы, включающей соевое, кунжутное, хлопковое, сафлоровое, кукурузное, рапсовое, арахисовое масла, триглицериды жирных кислот с цепочкой средней длины и жидкие углеводороды, при содержании соединения I 0,05 50 мг/мл, липофильного агента 5 20 мас. и массовом соотношении эмульгатор липофильный агент 0,5 400 100.

2. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что она представляет собой эмульсию или раствор.

3. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что она дополнительно содержит фармацевтически приемлемый органический растворитель в количестве 0,002 2 мл, предпочтительно 0,01 1 мл или 0,02 0,5 мл, на 1 мг соединения I и представляет собой раствор.

4. Композиция по п.3, отличающаяся тем, что она дополнительно содержит воду и представляет собой эмульсию типа масло в воде, в которой "маслом" является раствор по п.3.

5. Композиция по пп.3 и 4, отличающаяся тем, что фармацевтически приемлемым органическим растворителем является этанол.

6. Композиция по пп. 1 5, отличающаяся тем, что в трициклическом соединении I каждая пара соседних радикалов R^3 и R^4 , R^5 и R^6 может образовывать еще одну связь между атомами углерода, к которым присоединены; R^8 и R^{23} независимо атомы водорода;

R^9 гидроксигруппа;

R^{10} метил, этил, пропил или алкил;

X сочетание из двух атомов водорода или оксигруппа;

Y оксигруппа;

каждый из радикалов R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} и R^{22} метильная группа; R^{20} и R^{21} независимо сочетания R_a^{20} и атом водорода или R_a^{21} и атом водорода, в которых R_a^{20} и R_a^{21} соответственно гидрокси- или алкоксигруппы, или R_a^{21} защищенная гидроксигруппа;

n 1 или 2.

7. Композиция по пп.1 6, отличающаяся тем, что в трициклическом соединении I

RU 2084222 C1

R⁷ атом водорода, гидроксигруппа или защищенная гидроксигруппа;

X оксогруппа, R_a²⁰ - метоксигруппа, R_a²¹ - гидроксигруппа или защищенная гидроксигруппа.

8. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что трициклическое соединение I представляет собой 17-аллил, -1, 14-дигидрокси-12-

[2-(4-гидрокси-3-метоксициклогексил)-1-метил-винил]

-23,25-диметокси-13,19,21,27-тетраметил-11,2

8- диокса-4-азатрицикло(22,3,1,0^{4,9})-

октакоз-18-ен-2,3,10,16-тетраон или

17-этил-1,14-дигидрокси-12- [2-(4-гидрокси

-3- метоксициклогексил)-1-метилвинил] 23,25,

диметокси-13,19,21,

27-тетраметил-11,28-диокса-4-азатрицикло

(22,3,1,0^{4,9})-октакоз-18-ен-2,3,10,16-тетраон.

9. Способ получения иммуносупрессивной композиции, включающий смешение трициклического соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли с фармацевтически приемлемыми целевыми добавками, отличающийся тем, что в качестве целевых добавок используют эмульгатор и липофильный агент по п.1 и смешение осуществляют при соотношении компонентов, указанных в п.1.

10. Способ по п.9, отличающийся тем, что в качестве целевой добавки дополнительно используют фармацевтически приемлемый органический растворитель.

11. Способ по п.9 или 10, отличающийся тем, что полученные композиции смешивают с водой с образованием эмульсий.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

-10-

RU 2084222 C1

Таблица 1

Вид лекарства	Раствор	Суспензия, размер частиц 6,5 мкм	Эмульсия (жирная эмульсия для внутривенной инъекции)
Рецептура:			
FK506	0,05 мг	1 мг	0,293 мг
НРМС	3,5	3,5	-
Д - маннитол	-	-	-
Полисорбат 80	10	-	-
Гидрофосфат натрия	0,184	0,184	-
Дигидрофосфат натрия	15,47	15,47	-
фосфорная к-та	0,0032	0,0032	-
Хлорид натрия	2,88	2,88	-
Хлорид бензалкония	0,2	0,2	-
Соевое масло	-	-	100
Лецитин яичного желтка	-	-	12
Глицерин	-	-	25
Дистиллированная вода	до 1 мл	до 1 мл	до 1 мл
Переносимость в глазу крысы нг/г жидк.	Роговица		
	192,9 + 48,5	141,2 + 21,7	762,8 + 60,6
	сетчатка		
	2,6 + 1,8	2,5 + 0,7	26,2 + 3,2
	хрусталик		
	не обнаруж.	не обнаруж.	1,9 + 0,7

Таблица 2

Форма (вид): состав на этиловом спирте (рецептура при примера 6)

FK506 2 мг

НСО-60 100 мг

Безводный этиловый спирт 0,2 мг

Триглицерид жирной кислоты со средней длиной цепочки до 1 мл

Условия хранения		% FK506
30°C	Первоначальн.	100 (4,87)
	3 сут.	89,3
	5 сут.	84,3
	10 сут.	75,9 (4,42)
60°C	10 сут.	95,3
	17 сут.	94,2
	1 мес.	88,8 (4,45)
45°C	1 мес.	99,2 (4,77)
	3 мес.	96,4 (4,54)
Энергия активации, ккал/моль		22,9
T _{90%} , прогноз для т-ры 25°C		4,4 года